

福井大学平成22年度重点研究「競争的配分経費（若手研究者支援）」

自己免疫性橋本脳症の臨床・免疫学的研究（続報）

研究代表者： 米田 誠（医学部・准教授）
共同研究者： 松永 晶子（附属病院・医員）、井川 正道（附属病院・助教）

概 要	
	これまでに我々は、橋本脳症患者血清中に、 α -enolase の NH_2 末端に対する自己抗体（抗 NAE 抗体）が特異的に存在し、血清診断の有用なマーカーとなることを報告してきた。また、国内外の多施設橋本脳症の臨床・免疫学的検討から、橋本脳症の約 1 割を小脳失調型が占めることが明らかとなった。臨床的解析から、慢性の失調症状を呈し、甲状腺機能や髄液所見が正常で、脊髄小脳変性症類似症例において、特に眼振を欠き、脳波の徐波化を伴い、頭部 MRI で小脳の萎縮が乏しい場合は、治療可能な橋本脳症の可能性も念頭に置く必要があると考えられた。また、抗 NAE 抗体陽性小脳失調型の橋本脳症患者血清のヒト培養細胞への添加による、プロテオームの変化を認めた。
関連キーワード	橋本脳症、小脳失調、抗 NAE 抗体、臨床像、プロテオミクス

研究の背景および目的

橋本甲状腺炎に伴う自己免疫的機序による脳症（橋本脳症）の存在が明らかとなってきたが、その臨床徴候・検査所見の多様性から、診断が困難な症例が多く、特異的な診断マーカーが切望されていた。近年の申請者らの研究によって、橋本脳症患者血清中に、 α -enolase の N 末端 (NAE) を標的抗原とする新規自己抗体の存在がプロテオミクスにより明らかとなり、血清診断が世界で初めて可能となった。現在、国内外から多数の解析の依頼がある（総数 1000 件以上）。本研究では、橋本脳症の多数症例の自己抗体を解析することによって、臨床的特徴を明らかにし、診断・治療に寄与

することを目的とする。また、自己抗体の神経組織傷害の機序に関する基礎的検討を行う。

現在までに集積された臨床的データから、橋本脳症患者では、急性脳症型を呈する症例が半数以上を占めることが判明している。しかし、橋本脳症の臨床像は多彩であり、小脳失調症状を主徴とする病型も約 1 割存在する。小脳失調型橋本脳症に焦点を当て、臨床・免疫学的特徴を検討する。

また、抗 NAE 抗体を含む患者血清の培養細胞添加によるプロテオーム変化を解析する。

研究の内容および成果

本年度は、橋本脳症の中で小脳失調症状を主徴とする病型に焦点を当て、その臨床・免疫学的特徴を検討した。また、抗 NAE 抗体を含む血清添加による培養細胞のプロテオーム変化を解析した。

（1）対象と方法

1. 対象症例。

小脳失調症状を主徴とし、抗甲状腺抗体が陽性、ステロイドなどの免疫療法に対する反応性を有し、橋本脳症と診断された多施設 10 例（自験例 1 例）を対象とした。

2. 方法。

免疫プロット： NH_2 末端側の α -enolase (NAE) (1-157 アミノ酸) cDNA をヒト由来培養細胞

(HEK293) に導入し組み換え蛋白として精製，免疫ブロットにより血清中の自己抗体の有無を検討した。

臨床像の解析：発症様式，自己免疫性甲状腺疾患の既往，臨床徴候（小脳症状[眼振，構音障害，四肢・体幹失調]，意識障害，痙攣，認知症，精神症状，不随意運動），検査所見（甲状腺機能，脳脊髄液，脳波），頭部 MRI，脳血流シンチ，免疫療法に対する治療反応性等について検討した。

血清添加によるプロテオーム変化の解析：ヒト由来培養細胞に抗 NAE 抗体陽性の小脳失調型橋本脳症血清と対照血清を 24 時間添加し，それぞれ蛋白質を抽出し，プロテオーム変化を蛍光標識二次元ディファレンス電気泳動（2D-DIGE 法），MALDI-TOF MS 法にて解析した。

（２）結果と考察

1. 小脳失調型橋本脳症の臨床的特徴：①体幹失調が主徴，②眼振を欠く，③MRI で小脳萎縮に乏しい。抗 NAE 抗体陽性小脳失調型橋本脳症の臨床的特徴：①眼振を欠く，②軽度の認知症・精神症状を伴う，③脳波の徐波化，④頭部 MRI で小脳萎

縮に乏しい，⑤脳血流シンチで小脳血流低下に乏しい。これらの特徴は，類似した臨床像を呈する脊髄小脳変性症との鑑別上重要である（松永ら，投稿中）。

2. プロテオーム解析から，エネルギー代謝に関わる酵素（methylcrotonoyl CoA carboxylase）が，抗 NAE 抗体陽性血清の培養細胞への添加により有意に減少し，脳内の細胞の機能異常を来たす可能性が示唆された。

また，東京医大，東京医科歯科大との共同研究から，小脳スライス標本を用いたパッチクランプ法より，抗 NAE 抗体陽性の小脳失調型橋本脳症患者の髄液の添加により，小脳のシナプス伝達の障害が引き起こされることが電気生理学的に初めて見いだされた（投稿準備中）。

（３）結語

小脳失調型の橋本脳症で検出される抗 NAE 抗体は，診断マーカーとしてのみならず，病因・病態にも関わることが示唆された。今後は，症例数を増やした検討や代謝産物の変化を確認する必要があると考えられる。

本助成による主な発表論文等、特記事項および競争的資金・研究助成への申請・獲得状況

「主な発表論文等」

H. Nakagawa, M. Yoneda et al. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive pure cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007;78:196-7

M. Yoneda, A. Fujii et al. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol*, 2007;185:195-200.

松永晶子，米田誠，栗山勝．抗 N 末端 α エノラーゼ抗体．日本臨床増刊 6,648-650, 2010.6.

米田誠．橋本脳症．今日の精神疾患治療指針．医学書院．2011（印刷中）．

「特記事項」

なし

「競争的資金・研究助成への申請・獲得状況」

1. 文部科学省科学研究費 基盤 (C), 平成 21~23 年度，課題「慢性甲状腺炎に伴う自己免疫性橋本脳症の臨床免疫学的検討」．(代表)
2. 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業），平成 20~22 年度，課題「免疫性神経疾患に関する調査研究」．(分担)
3. 厚生労働省科学研究費補助金（こころの健康科学研究事業），平成 20~22 年度，課題「急性脳炎のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明から新たな治療法確立に向けた研究」，(分担)
4. 福井大学重点研究 学長裁量競争的配分経費．平成 22 年度，課題「自己免疫性橋本脳症の臨床・免疫学的研究」(代表)